

Année 1944

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'État

PAR

PIERRE DORION

Né à Cinq-Mars-la-Pile (I.-et-L.), le 11 Juillet 1917.

31 MAI 1944

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
MALADIE HÉMOLYTIQUE

Président : M. R. DEBRÉ, Professeur.



1944

ARRAULT ET C^{IE}, MAÎTRES IMPRIMEURS
TOURS

ABENAMTE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **DORION.**

Prénom : **Pierre.**

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le service de la Bibliothèque.)

1

DORION (Pierre).

Contribution à l'étude de la Maladie hémolytique. — *TOURS*, Impr. Arrault et C^{ie}, 1944, in-8°, 44 pages.

(Thèse de Médecine (État), Paris, 1944, N°.....)

2

DORION (Pierre).

Contribution à l'étude de la Maladie hémolytique. — *TOURS*, Impr. Arrault et C^{ie}, 1944, in-8°, 44 pages.

(Thèse de Médecine (État), Paris, 1944, N°.....)

3

DORION (Pierre).

Contribution à l'étude de la Maladie hémolytique. — *TOURS*, Impr. Arrault et C^{ie}, 1944, in-8°, 44 pages.

(Thèse de Médecine (État), Paris, 1944, N°.....)

4

DORION (Pierre).

Contribution à l'étude de la Maladie hémolytique. — *TOURS*, Impr. Arrault et C^{ie}, 1944, in-8°, 44 pages.

(Thèse de Médecine (État), Paris, 1944, N°.....)

Année 1944

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'État

PAR

PIERRE DORION

Né à Cinq-Mars-la-Pile (I.-et-L.), le 11 Juillet 1917.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
MALADIE HÉMOLYTIQUE

Président : M. R. DEBRÉ, Professeur.



1944

ARRAULT ET C^{IE}, MAÎTRES IMPRIMEURS
TOURS

LE DOYEN BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	OLONOWSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LIAN.
Pathologie expérimentale et comparée	HENRI BÉNARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
Clinique médicale	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P. VALLERY-RA-
	DOT.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants	ROBERT DEBRÉ.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LÉVY-VALENSI.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CADENAT.
Clinique chirurgicale	MONDOR.
	QUÉNU.
	BROCQ.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	LÉVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENÈQUE.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	CLOVIS VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	DOGNON.
Professeurs sans chaire	GIROUD.
	HAZARD.
	JAYLE.
	JOANNON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE. . . Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY. . . Pathologie médicale.
 BERNARD (ÉTIENNE). Pathologie médicale.
 BESANÇON (JUSTIN). Hydrologie.
 BONNET. . . Bactériologie.
 BOULIN. . . Pathologie médicale.
 BROUET. . . Pathologie médicale.
 BULLIARD. . . Histologie.
 CACHERA. . . Pathologie médicale.
 CORDIER. . . Anatomie.
 COSTE. . . Pathologie médicale.
 COUVELAIRE (ROGER). Urologie.
 DELARUE. . . Anatomie pathologique.
 DELAY. . . Pathologie médicale.
 DEGREZ (H.). Physique.
 DESOILLE. . . Médecine légale.
 DIGONNET. . . Obstétrique.
 DOGNON. . . Physique.
 FEVRE. . . Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD. . . Parasitologie.
 GARCIN. . . Pathologie médicale.
 Mlle GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pathologique.

MM.

DE GENNES. . Pathologie médicale.
 HAGUENAU. . Pathologie médicale.
 LACOMME. . . Obstétrique.
 LANTUEJOUL. Obstétrique.
 LAVIER. . . Parasitologie.
 LELONG. . . Pathologie médicale.
 LEMAIRE. . . Pathologie expérimentale.
 LENÈGRE. . . Pathologie médicale.
 Mlle J. LÉVY. . Pharmacologie.
 MARCHAL. . . Pathologie médicale.
 MÈNÉGAUX. . Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET. . Pathologie médicale.
 MOUQUIN. . . Pathologie médicale.
 PATEL. . . Pathologie chirurgicale.
 N.... . Pathologie chirurgicale.
 RENARD. . . Ophtalmologie.
 RICHET. . . Physiologie.
 N.... . Pathologie chirurgicale.
 SICARD. . . Pathologie chirurgicale.
 SOULIÉ. . . Pathologie médicale.
 SUREAU. . . Obstétrique.
 TURPIN. . . Pathologie médicale.
 WILMOTH. . . Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens.

MM.

ALGLAVE. . . Pathologie chirurgicale.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 GUÉNIOT. . . Obstétrique.
 HEITZ-BOYER. Pathologie chirurgicale.

MM.

HUGUENIN. . Anatomie pathologique.
 LE LORIER. . Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 PIEDELIEVRE. Médecine légale.
 VAUDESCAL. Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
BRULÉ		GATELLIER. .	
CHEVALLIER.		DE GAUDART	
LAROCHE (G.).		D'ALLAINES.	
MOREAU		MOULONGUET.	
SÉZARY. . . .		MOURE	

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
VIGNES	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé. . .	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD.	Radiologie clinique.
DECHAUME.	Stomatologie.
N...	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

En remerciement pour les sacrifices
que mes études leur ont imposés.

A MA FEMME

En témoignage
de ma profonde affection.

A TOUS LES MIENS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DEBRÉ

Professeur de Clinique médicale des Enfants.

Qui m'a fait l'honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommages respectueux.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR DENOYELLE

Professeur de Clinique médicale, médecin de l'Hôpital Bretonneau de Tours.

Dont j'ai été l'interne
et de qui je tiens
le meilleur de ma formation clinique.

A MONSIEUR LE DOCTEUR THIEFFRY

Qui m'a inspiré le sujet de
cette thèse, pour son ensei-
gnement éclairé et les con-
seils qu'il a bien voulu me
donner.

A MONSIEUR LE DOCTEUR COSTIL

Chef de laboratoire à l'Hôpital des Enfants-Malades.

Qui a bien voulu m'aider
et me guider
dans mes recherches de laboratoire.

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE TOURS

MONSIEUR LE DOCTEUR GUILLAUME-LOUIS

Chirurgien de l'Hôpital Bretonneau,
Professeur d'Anatomie à l'École de Médecine de Tours.

En souvenir
de la clarté de son enseignement
et de ses précieux conseils.

MONSIEUR LE DOCTEUR GAUDEAU

MONSIEUR LE DOCTEUR BONNIN

MONSIEUR LE DOCTEUR HUC

MONSIEUR LE DOCTEUR FAIX

Dont j'ai eu l'honneur
d'être l'interne.
Sentiments de vive gratitude.

MESSIEURS LES DOCTEURS

DESBUQUOIS, GAUTIER, HUSSENSTEIN, A. VIALLE,
P. VIALLE, FROMENTY, MERCIER, -ARDOUIN

Hommage respectueux.

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT DE TOURS

MEIS ET AMICIS

INTRODUCTION

Depuis son avènement dans la pathologie, grâce à MINKOWSKI et à CHAUFFARD, l'ictère hémolytique a soulevé bien des discussions et occasionné bien des travaux.

C'est une maladie qui a d'abord été considérée comme très rare parce que, mal définie, elle était difficilement reconnue.

La forme la plus facile à reconnaître, qui a frappé les anciens auteurs, est l'ictère congénital familial.

Puis, les travaux de WIDAL, ABRAMI et BRULÉ ont isolé une forme différente : l'ictère hémolytique acquis, qu'ils ont rencontré bien plus souvent que la première forme et essayé de différencier.

M. BRULÉ a classé les ictères hémolytiques de la façon suivante : d'une part, les ictères congénitaux et, d'autre part, les ictères acquis, dont il distingue deux formes : l'ictère acquis primitif et l'ictère acquis secondaire. Les ictères hémolytiques secondaires se présentent comme un syndrome hémolytique compliquant des affections variées, en particulier les septicémies. Des observations en ont été publiées; nous en parlerons au cours de l'historique de la maladie sans en entreprendre la discussion dans notre travail.

Par contre, l'ictère acquis primitif, c'est-à-dire la maladie autonome relevant uniquement d'une malformation du globule rouge, retiendra notre attention, et nous entreprendrons la discussion de cette forme longuement étudiée par WIDAL, ABRAMI et BRULÉ.

Nous allons d'abord relater des observations d'ictère hémolytique primitif, voir ensuite l'étude clinique telle qu'elle a été faite par différents auteurs; nous essaierons au cours de la discussion du diagnostic de montrer que l'absence de caractère familial, signe capital qui permet à BRULÉ de la séparer de l'ictère congénital, ne nous semble pas suffisante et nous tenterons de prouver qu'il n'est pas impossible de faire entrer un ictère d'apparence acquis dans les ictères congénitaux.

D'ailleurs, nombreux sont les auteurs qui ont déjà discuté de l'ictère acquis primitif.

Cette forme clinique perd du terrain et, actuellement, on considère qu'en dehors de quelques cas bien nets, l'ictère hémolytique, en tant que maladie primitive autonome, est une maladie héréditaire.

Il nous a paru intéressant de rapporter des observations d'enfants qu'il nous a été possible d'étudier dans le service du professeur DEBRÉ.

Les caractères un peu particuliers de ces cas nous montrent, une fois de plus, que la maladie peut se manifester sous des aspects variés, très polymorphes, et entraîner facilement des erreurs de diagnostic.

Toutefois, malgré ce polymorphisme, cette maladie est une entité clinique bien définie surtout depuis les récents travaux de MM. CHAUFFARD, Noël FIESSINGER et Robert DEBRÉ.

L'ictère hémolytique n'est pas dû à un syndrome biliaire, ni à une lésion hépatique quelconque. La cause en est dans le sang et plus exactement dans le globule rouge, globule fragile et dystrophique.

MM. Robert DEBRÉ et Maurice LAMY ont préféré donner le nom de maladie hémolytique à cet ictère, qui n'a aucun des caractères des ictères en général, ni même parfois la pigmentation cutanée, et dont le syndrome capital est l'hémolyse.

HISTORIQUE

L'histoire de la maladie hémolytique est courte.

Au siècle dernier, des physiologistes avaient expérimenté des substances qui s'étaient révélées hémolysantes. HAYEM avait noté l'existence d'une maladie spéciale : un ictère splénoinégalique.

C'est seulement en 1900 que MINKOWSKI nous rapporte le cas d'un ictère acholurique et splénomégalique qui ne montre à l'autopsie aucune lésion hépatique, mais une grosse rate chargée de pigments ferriques; d'où la conclusion, révolutionnaire à l'époque : cette maladie n'est pas un ictère d'origine hépatique, mais une affection nouvelle due à un dysfonctionnement de la rate.

On s'attache, dès lors, à différencier cliniquement ces deux sortes d'ictères.

En 1907, découverte importante, la fragilité globulaire. Elle est trouvée diminuée dans les ictères splénomégaliqes par CHAUFFARD, tandis que VAQUEZ et RIBIERRE la trouvent augmentée dans les ictères hépatiques.

Ce précieux moyen de diagnostic est perfectionné par WIDAL, ABRAMI et BRULÉ. La technique des hématies déplasmatisées permet à ces auteurs de mettre en évidence la fragilité globulaire dans des cas où elle passait inaperçue par la méthode habituelle.

Puis MM. CHAUFFARD et FIESSINGER, par l'emploi des colorations vitales, trouvent des hématies granuleuses dans le sang des malades atteints d'ictère hémolytique.

L'ictère hémolytique est désormais défini, séparé de l'ictère banal.

En 1908, CHAUFFARD et TROISIER isolent les ictères hémolysiniques.

A cette époque, on publie à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris des observations de CATHALA, DAUNAY, SACQUÉPÉE, WIDAL et JOLTRAIN, ROQUE, CHALIER, NOVÉ-JOSSERAND, GAUCHER et GIROUX, des résultats d'autopsie de VAQUEZ, GIROUX, ETTINGER, GANDY et BRULÉ. Il s'agit d'ictères hémolytiques tant congénitaux qu'acquis.

BRULÉ, à cette époque, s'efforce de différencier ces deux formes et trouve l'auto-agglutination des hématies, caractéristique de l'ictère

acquis et n'apparaissant que dans les périodes aiguës de la maladie; ce phénomène recherché pour les autres ictères — notamment l'ictère congénital — s'est toujours montré négatif (*Thèse de Paris*, 1910).

Des observations des auteurs précédemment cités mettent en évidence un syndrome hémolytique pouvant apparaître secondairement au cours de diverses maladies, toutes différentes les unes des autres. Ce sont ces syndromes que BRULÉ appelle les ictères hémolytiques acquis secondaires.

SACQUÉPÉE et CHAUFFARD montrent les premiers que des ictères qui apparaissent au cours des accès paludéens graves présentent les caractères suivants : ils sont acholuriques sans décoloration des selles, ont des hématies granuleuses, fragiles, et s'accompagnent d'anémie.

Et, dès 1908, SACQUÉPÉE pense déjà : « La nature et le mode d'action de la cause globulicide n'ont probablement pas une importance capitale, seule importe la lésion globulaire même indépendamment de sa nature. »

Le syndrome hémolytique est dû à la fragilité du globule rouge, la cause paraissant, pour ce cas particulier, l'hématozoaire de Laveran.

Des observations signalent alors des ictères hémolytiques secondaires aigus succédant à : une pneumonie, une streptococcémie (observations de SACQUÉPÉE, ABRAMI, RICHET, MONOD), des septicémies à perfringens (observations de LEMIERRE, ABRAMI, KINDBERGH), une typhoïde (observations de FLANDIN, BERNARD, MALLARMÉ à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 10 mars 1935). Toutes ces observations relatent l'allure particulièrement grave de la maladie causale et l'apparition du syndrome hémolytique dans les jours précédant la mort.

D'autres observations, bien rares, signalent un syndrome hémolytique apparaissant au cours d'une maladie chronique et pouvant guérir : au cours de la syphilis secondaire ou tertiaire (FAUCHER et GIROUX, 1910; BEURMANN, 1910; RAMOND, 1913; NICOLAS, 1914), de la tuberculose (observation unique de CHAUFFARD et LANDOUZY), du paludisme (SACQUÉPÉE, 1908; CHAUFFARD, BENTRAMON et MOUCHY, 1933); au cours d'intoxications : c'est ainsi que le toluylène-diamine injecté, au chien par BRULÉ déclenche une crise d'hémolyse et, fait curieux, la résistance globulaire est diminuée, le sérum n'est pas hémolysant.

WIDAL et JOLTRAIN citent le cas d'un ictère hémolytique chez une malade présentant des hématuries abondantes dues à un épithélioma vésical, ROQUE, CHALIER et NOVÉ-JOSSERAND, un autre chez un cancéreux de l'estomac.

Dans toutes ces observations, que nous avons voulu citer pour bien montrer la diversité de la maladie primitive, et surtout l'apparition d'ictère hémolytique au cours du paludisme et de la syphilis, il résulte

que les ictères hémolytiques acquis secondaires ne peuvent être considérés comme une entité morbide bien définie.

Si on y retrouve des symptômes cliniques et hématologiques de la série hémolytique, ceux-ci ne forment qu'un syndrome morbide conséquence d'un processus hémolytique de cause variée.

Les ictères hémolytiques acquis secondaires, par leur rareté et leur diversité pathogénique, sont nettement à opposer aux ictères primitifs dont le type clinique est remarquablement fixe et de cause toujours identique; ils s'écartent donc de cette maladie bien définie qu'est la maladie hémolytique.

En 1911, s'ouvre l'ère chirurgicale de l'ictère hémolytique :

MICHELI obtient la première guérison d'un ictère hémolytique par splénectomie. Cette opération avait été pratiquée isolément par BANTI en 1903 et préconisée par VAQUEZ et GIROUX depuis 1907.

Dès 1912, GILBERT, CHABROL et BÉNARD opèrent d'assez nombreux cas avec des résultats variables.

En 1927, FIESSINGER et BRODIN mettent au point les indications et les résultats de la splénectomie.

A cette époque, on cherche toujours à distinguer l'ictère hémolytique congénital de l'ictère hémolytique acquis. La maladie acquise de WIDAL, ABRAMI et BRULÉ perd du terrain, car on retrouve souvent des antécédents familiaux, surtout à l'étranger où l'on a recherché avec minutie, dans la famille de malades, les signes certains de l'affection.

C'est ainsi que Paul SANTY, au Congrès français de Chirurgie de 1932, peut dire : « Il existe des gens comptant parmi leurs parents quelques sujets ayant des signes certains de la maladie constitutionnelle et qui, sans avoir jamais eu aucun prodrome, peuvent, arrivés à un âge avancé, faire brusquement des accidents d'ictère hémolytique paraissant acquis mais n'en ayant que l'apparence. »

GÄNNSLEN a cité des cas où l'on retrouverait des signes d'ictères hémolytiques chez les ancêtres alors qu'une ou deux générations intermédiaires ont pu paraître saines. Il pense qu'il pourrait exister des porteurs sains de la maladie et que celle-ci « ne se révèle que chez leurs enfants à l'occasion d'un traumatisme, d'une infection ». Ce même auteur croit qu'il s'agit d'une malformation sanguine, et comme une malformation est souvent accompagnée d'autres, il recherche les lésions squelettiques, crâniennes, oculaires.

Ces dernières malformations ont été soigneusement recherchées par BECKMANN et JADERHOLM qui les retrouvent très rarement, alors que GÄNNSLEN découvre un crâne en tour chez la moitié de ses malades.

J. CATHALA en a eu un cas; M. Robert DEBRÉ, deux cas dans dix familles.

D'autres malformations diverses, ont été signalées par différents auteurs.

« Au total, l'association d'autres malformations congénitales n'est pas fréquente : les moins exceptionnelles sont les dystrophies du squelette crânio-facial. »

Actuellement, le problème du caractère congénital ou acquis de certains syndromes hémolytiques n'est pas toujours facile à résoudre.

M. Robert DEBRÉ et ses collaborateurs pensent qu'avant d'affirmer le diagnostic d'ictère hémolytique acquis, il faut rechercher avec le plus grand soin les antécédents familiaux, car les formes monosymptomatiques et anictériques de la maladie sont assez fréquentes, et que, d'autre part, un syndrome hémolytique chronique a les plus grandes chances d'être familial.

Enfin, les dernières recherches de laboratoire et les travaux les plus récents, d'une part, des auteurs allemands (ADLER, NÄGELI, EPPINGER), d'autre part, de M. Noël FIESSINGER, ont mis en lumière le rôle du globule rouge dans la maladie hémolytique : globule petit, sphérique, fragile; d'où le nom de « microsphérocytose » donné à l'un des signes hématologiques essentiels.

ÉTUDE CLINIQUE

Les observations d'enfants qui vont suivre, pour lesquels nous avons porté le diagnostic de maladie hémolytique, montrent une fois de plus le polymorphisme de la maladie, ses modes de début très divers, les difficultés que peut poser le diagnostic en présence de certains symptômes connus mais anormalement prépondérants, et enfin le problème ardu de l'hérédité humaine que peut présenter cette affection comme d'ailleurs toutes les affections héréditaires.

PREMIÈRE OBSERVATION (personnelle)

(Clinique médicale des Enfants, professeur Robert DEBRÉ.)

L'enfant Marcel J... entre dans le service, le 25 août 1942, pour ictère.

Le début remonte à plusieurs jours. Assez brusquement, apparaissent une fatigue, un malaise général avec vomissements bilieux, barre épigastrique et céphalée violente. La fièvre, inexistante avant l'entrée, débute ce jour avec l'ictère, vers 38°,6.

Les antécédents montrent un enfant né à terme, normal, ayant eu les oreillons, varicelle, rougeole, coqueluche et, en 1941, une scarlatine compliquée de néphrite œdémateuse azotémique et oto-mastoïdite double.

Les parents sont bien portants, ainsi qu'une sœur de 9⁺ ans.

A son entrée, le malade, âgé de 6 ans, plutôt chétif (il pèse 18 kgr. et mesure 1 m. 13), présente un ictère franc avec ecchymoses aux fesses, membres inférieurs et points de piqûres. Le foie est normal, la rate est percutable sur deux à trois travers de doigt.

Les selles sont normales, les urines foncées.

L'état général est grave, on note une pâleur intense, un signe de Kernig net avec raideur de la nuque. Une syncope se produit le lendemain de l'entrée.

En face de ces signes méningés : céphalée intense et raideur de la nuque, accompagnés d'ictère, on pense à une spirochétose ictéro-hémorragique.

Dès examens de laboratoire sont pratiqués :

Ponction lombaire : liquide normal;

Sérodiagnostic au spirochète : négatif;

Urines : pigments biliaires : présence; sels biliaires : traces; urobiline, présence;

Sang : urée 0,35 gr.;

Wassermann : négatif;

Bilirubine : 16 mgr. (méthode Van den Bergh);

Résistance globulaire : hémolyse initiale 5,8;
— terminale 2,6;
Temps de saignement : normal;
— de coagulation : normal.

Numération globulaire : Hématies, 1.630.000;
Valeur globulaire, 1;
Globules blancs, 31.600;
Polynucléaires, 23 p. 100;
Lymphocytes, 60 p. 100;
Myélocytes, 1. p. 100;
Normoblastes, 5 p. 100;
Réticulocytes, 18 p. 100;

avec anisocytose, anisochromie, poikilocytose; pas de microcytose.

Le myélogramme montre 57 p. 100 de normoblastes.

En trois jours, la raideur disparaît, l'ictère va en diminuant et, deux mois après, l'enfant peut quitter le service, apparemment guéri, mais conservant une anémie avec poikilocytose, anisocytose, sans microcytose.

L'état général reste médiocre : l'enfant est asthénique, anorexique et amaigri.

De sa sortie, en octobre 1942, à avril 1943, l'état reste sensiblement le même : l'enfant grandit très peu (2 cm.), reprend très peu de poids (1 kgr.).

En avril 1943, nouvelle crise brutale avec ictère, céphalée très intense, température à 39°, état général très grave avec syncope, douleurs abdominales très violentes. Les examens de sang montrent une anémie à 3.000.000. Les autres résultats sont sensiblement les mêmes qu'à la précédente crise, sauf une absence totale de pigments et sels biliaires dans les urines, qui contiennent de l'urobiline.

Cette crise dure 48 heures.

L'enfant conserve, par la suite, le même état général avec un point douloureux abdominal à droite.

Le 20 juillet 1943, nouvelle crise, état très alarmant, ecchymoses multiples, pâleur très intense. On a le tableau clinique d'un ictère grave.

Le 4 août 1943, nouvelle crise sans ictère cette fois-ci, pâleur très intense. La douleur, au point de Mac Burney, est assez nette pour nous faire transporter le malade dans un service de chirurgie, où le diagnostic d'appendicite aiguë est confirmé et entraîne l'intervention. L'appendice se montre libre, les suites sont normales.

Le 3 novembre 1943, nouvelle crise avec subictère, température à 39°,4, vomissements, douleurs abdominales, syncopes, la rate est perceptible sur trois travers de doigt.

Les examens de laboratoire montrent :

1° 3.260.000 hématies avec anisocytose, poikilocytose, sans microcytose.

2° La résistance globulaire donne :

Hémolyse initiale, 6,5
— terminale, 3,2.

3° Le cholestérol sanguin est abaissé.

4° Pas de pigments, ni de sels biliaires dans les urines.

En résumé, notre enfant a présenté un ictère débutant comme une spirochétose, puis comme un ictère catarrhal (urine avec pigments et sels), évoluant comme un ictère infectieux à rechutes, affectant parfois le tableau d'ictère grave (taches ecchymotiques multiples, syncopes).

Mais on retrouve les signes de la série hémolytique :

1° La *splénomégalie* légère surtout en dehors des crises, la palpation étant rendue difficile au moment des crises en raison de la sensibilité abdominale, mais nettement perceptible.

2° L'*ictère* avec coloration des téguments et muqueuses; urine avec urobiline, sans sels ni pigments biliaires.

3° L'*anémie* modérée, vers 3.000.000, sauf à la première crise, avec aniso- et poikilocytose.

4° Les *réticulocytes* au taux de 20 p. 100 en moyenne.

5° La *bilirubinémie* à 16 mgr. et hypocholestérinémie.

6° La *résistance globulaire* abaissée.

7° La *réaction médullaire* avec 57 p. 100 d'érythroblastes.

Nous avons porté le diagnostic de maladie hémolytique bien qu'il nous manque deux caractères importants de la maladie :

la microcytose,
le caractère familial.

Les parents n'ont, en effet, aucun antécédent pathologique appréciable, ni les autres membres de la famille. L'examen clinique du père, de la mère et de la sœur s'est révélé entièrement négatif.

Les examens de laboratoire, numération et mensuration des hématies, sont normaux.

La résistance globulaire est normale.

Les examens radiographiques de la rate n'ont rien montré d'anormal.

On revoit l'enfant, en février 1944, en vue d'un examen complet. Le malade, depuis novembre précédent, n'a pas présenté de crises importantes, mais la mère a noté des crises légères avec vomissements et pâleur durant une journée. L'état général est médiocre. L'enfant est amaigri, asthénique, anorexique. Il pèse 22 kgr. 700 et mesure 1 m. 21. La rate est nettement perceptible, non palpable.

La numération globulaire donne :

Hématies : 3.220.000

Valeur globulaire : 1

Leucocytes : 6.400

Poikilocytose, anisocytose, sans microcytose.

L'auto-agglutination des hématies, selon le procédé de Pagniez, est négative.

La résistance globulaire est nettement diminuée :

Hémolyse initiale, 8

— terminale, 3,4.

DEUXIÈME OBSERVATION (personnelle)

(Clinique médicale des Enfants, professeur Robert DEBRÉ.)

L'enfant Daniel L... entre le 24 mars 1942 dans le service pour subictère dont le début remonte à un an.

L'enfant, âgé de 6 ans, mesure 1 m. 09 et pèse 16 kgr. 700.

Il a présenté, le 2 février 1941, une soudaine poussée fébrile à 40°, température qui a persisté une semaine et disparut en même temps que s'installait un ictère franc avec décoloration des selles et hyperpigmentation des urines. Cet épisode se termine en six semaines environ, mais laisse un subictère persistant et une grande asthénie.

Dans le courant de l'année, deux fois par mois en moyenne, l'enfant présente des poussées thermiques à 40-41° pendant un jour, sans autre signe, ni douleur, ni modification d'ictère, ni des selles, ni des urines; pas de signe d'insuffisance hépatique, ni météorisme abdominal; bon appétit, pas de nausées, selles normales.

Les autres antécédents sont : un ictère à la naissance peu intense mais colorant les conjonctives, qui dura six semaines au moins et laissa longtemps un subictère.

En 1941, une rougeole bénigne.

Les parents, les grands-parents sont bien portants; il n'a ni frère ni sœur; on ne relève chez aucun d'eux, ni chez les oncles et tantes, d'antécédents d'ictères.

A son entrée, on voit un enfant un peu maigre, d'un jaune très pâle, avec conjonctives subictériques.

La rate est percutable sur 6 à 8 cm., dépassant les fausses côtes de 5 à 6 cm., à bords minces, durs, indolents, facilement accrochés par les doigts.

Foie normal, pas de troubles trophiques.

Les examens de laboratoire, aussitôt pratiqués, montrent :

Urines : pigments et sels biliaires : traces légères; urobiline : présence;

Sang : urée 0,32 gr.
cholestérol 1,50 gr.
Wassermann : négatif.

Formule sanguine : Hématies, 2.370.000;
Hémoglobine, 60 p. 100;
Valeur globulaire, 1;
Leucocytes, 4.600, dont p. 100 :
polynucléaires, 70;
lymphocytes, 18;
mononucléaires, 11.

Anisochromie, poïkilocytose et anisocytose, sans microcytose.

Résistance globulaire : hémolyse initiale : 7,8;
— terminale : 4,8.

On recherche d'autres malformations : les radiographies de tout le squelette ne montrent rien d'anormal. Les cornées ne présentent aucune tache.

L'enfant sort, mais reste subictérique, asthénique, anorexique, fait toujours des poussées de déglobulisation de 24 à 48 heures. Quelques-unes étant plus graves, l'enfant rentre, le 13 octobre 1942, en vue d'une splénectomie.

L'examen somatique est identique : splénomégalie nette.

On refait les examens de laboratoire :

Sang : cholestérol, 1 gr. 06;
bilirubine, 75 mgr. (méthode Van den Bergh);
globules rouges, 3.110.000;
valeur globulaire, 1;
réticulocyte, 8 p. 100.

Anisochromie, poïkilocytose, anisocytose, sans microcytose.

Résistance globulaire : hémolyse initiale, 6,6;
— terminale, 2,5.

Myélogramme : normoblastes, 56 p. 100.

Urines : pigments et sels biliaires, 0;
hémoglobine, 0;
hémosidérine, 0;
urobiline, présence forte.

Tous ces examens, faits chez les parents, sont normaux.

En résumé, notre malade a présenté un ictère ayant débuté, semble-t-il, comme un ictère franc (selles décolorées et urines foncées) avec rechutes nombreuses se présentant comme des crises typiques de déglobulisation. Nous retrouvons d'ailleurs, ici, des signes nombreux de la maladie hémolytique :

1° La *splénomégalie*, constante et nette.

2° L'*ictère avec urobilinurie*, pâle mais persistant.

3° L'anémie modérée, entre 2 et 3.000.000.

4° Les réticulocytes à 8 p. 100.

5° La bilirubinémie à 75 mgr.

6° La cholestérolémie diminuée.

7° La résistance globulaire diminuée.

8° La réaction médullaire avec 56 p. 100 de normoblastes.

Nous avons porté le diagnostic de maladie hémolytique bien qu'il nous manque quelques caractères importants :

1° L'absence indiscutable de caractère familial.

2° L'aspect des matières et des urines lors du début apparent.

3° L'absence de microcytose (bien qu'un examen pratiqué en janvier 1943 ait montré quelques hématies à 5 μ).

Le malade revient, le 25 février 1943, avec une céphalée intense, constipation, pâleur, température à 40°, tendance aux syncopes dans la position assise, souffle cardiaque anémique très net.

Numération pratiquée d'urgence : 1.270.000.

C'est la première grande crise de déglobulisation.

Devant la gravité de l'état, on fait quatre transfusions du 3 au 21 mars. Les hématies remontent graduellement jusqu'à 3.100.000 et se maintiennent à ce chiffre pendant tout le mois d'avril.

On décide la splénectomie. L'enfant a 7 ans. L'intervention pratiquée après injection d'adrénaline et incision de Guénier se montre facile. La rate pèse 260 gr. Les suites opératoires sont normales.

L'examen histologique de la rate montre :

1° Une pulpe blanche, normale, sauf de nombreux macrophages.

2° Une pulpe rouge avec prolifération des cellules réticulaires, collagène néoformé, grande quantité de cellules éosinophiles polynucléaires et mononucléaires, moins de lymphocytes et d'hématies, pas de pigments ferriques au bleu de Thurnbull.

Conclusion : Aspect typique de maladie hémolytique malgré l'importance de la fibroadénie et l'absence de dépôt ferrique.

Après l'intervention, on note :

la disparition de l'ictère en quelques jours;

la disparition des réticulocytes;

l'augmentation rapide des hématies qui atteint 4.000.000 dans les jours qui suivent.

On revoit l'enfant, en novembre 1943, puis en mars 1944. État général excellent, absence complète de subictère, appétit normal.

Aucune crise ne s'est produite depuis l'intervention.

Les examens de laboratoire montrent en février 1944 :

Numération globulaire : 3.200.000 hématies;
6.400 leucocytes;

Anisocytose légère ;

Diamètre moyen des hématies, $7\mu 2$;

Réticulocytes, 3,2 p. 100 ;

Résistance globulaire : hémolyse initiale, 5,6 ;
— terminale, 3,2.

Bilirubinémie : 0 gr. 006.

Nous nous trouvons en présence d'un enfant cliniquement guéri, mais dont la plupart des stigmates sanguins restent, toutefois, atténués.

SYMPTOMATOLOGIE

Le début clinique de la maladie hémolytique ne se situe pas, comme on pourrait le croire, puisqu'il s'agit d'une maladie héréditaire, à la naissance.

Nombreuses sont les observations dans lesquelles la maladie ne s'est révélée (ou a été reconnue) qu'à un âge assez avancé de la vie. Ceci ne doit pas nous étonner, puisqu'il est une maladie héréditaire, maladie de Huntington, qui ne se manifeste que vers 40 ans. Quoi qu'il en soit, la maladie hémolytique se manifeste rapidement et est reconnue, en général, dans les dix premières années.

Il semble que, dans l'une de nos observations, elle se soit manifestée à la naissance.

Peut-être la reconnaîtrait-on très tôt si, en face d'un ictère persistant ou d'une splénomégalie qui ne font pas leurs preuves sérologiques, on ne s'obstinait pas à y voir une manifestation de syphilis congénitale.

L'Ictère.

Si les signes de l'ictère hémolytique acquis et de l'ictère hémolytique congénital sont proches et prêtent à discussion, il convient d'en distinguer l'ictère hépatique.

Cette distinction est en général facile, bien que ces maladies très différentes aient un syndrome commun : l'ictère. Il est très variable, allant du jaune foncé au jaune pâle, colorant la peau et les muqueuses. Il est en général plus pâle que dans l'ictère hépatique. Il présente moins de variations dans l'ictère congénital que dans l'ictère acquis (BRULÉ), les crises déglobulisantes étant mises à part. Mais, congénital ou acquis, l'ictère n'est jamais accompagné d'intoxication biliaire, bradycardie, prurit, cholurie. On note, par contre, un excès d'urobiline mais pas de décoloration des matières, pas de signes d'insuffisance hépatique, pas de glycosurie alimentaire; les rapports azoturiques sont normaux.

On peut voir cependant des accidents biliaires vrais, des coliques

hépatiques dues à une boue biliaire ou même à des calculs d'origine pigmentaire qui sont la conséquence de la maladie.

Cette complication peut entraîner un ictère par rétention, en imposer pour une lithiasé ou un cancer hépatobiliaire et gêner le diagnostic.

L'ictère peut manquer dans certaines formes de la maladie.

La Splénomégalie.

C'est un des signes les plus constants de la maladie. L'augmentation de la rate est très variable, parfois énorme, descendant jusqu'à la fosse iliaque, d'autres fois débordant à peine les fausses côtes. Elle s'accroît au moment des poussées de déglobulisation pour diminuer dans les périodes d'accalmie.

D'après BRULÉ, les rates volumineuses sont plutôt l'apanage des ictères congénitaux.

L'Anémie.

C'est un signe habituel de la maladie.

Elle est importante au cours des crises déglobulisantes. Nous verrons plus loin ses caractères hématologiques; mais cliniquement elle est déjà très nette : décoloration de la peau et des muqueuses, qui, associée à l'ictère, donne au malade un teint jaune clair rappelant le teint cancéreux.

Elle entraîne une asthénie, une fatigabilité, un essoufflement rapide, des souffles cardiaques dus vraisemblablement à l'anoxémie du muscle.

Ces trois signes constituent ce qu'on pourrait appeler la triade symptomatique de la maladie.

Les autres signes sont :

— l'hépatomégalie, en général minime, qui peut s'observer au moment des crises;

— les adénomégaties, très inconstantes; elles seraient peut-être des foyers myéloïdes hétérotropes;

— la fièvre est un signe plus constant et s'observe presque toujours au moment des crises, tantôt légère, tantôt élevée à 40° ou 41° comme dans l'une de nos observations;

— les ulcères, plus inconstants, peuvent guérir seuls, mais disparaissent par la splénectomie. Ils siègent aux jambes; leur pathogénie reste obscure : ils seraient dus à des troubles trophiques liés à l'anémie (M. FIESSINGER) ou à la lipémie et à la cholestérolémie anormale (HACKER);

— les crises douloureuses, surtout du flanc droit, que nous retrouvons dans nos deux observations;

— l'état général est variable. Il devient parfois très grave au moment des crises. Les sujets sont toujours asthéniques et très fatigables.

Lorsque la maladie se révèle chez les enfants, elle peut entraver leur développement et notamment leur puberté.

HÉMATOLOGIE

La clinique ne peut que poser le diagnostic de maladie hémolytique; seule l'hématologie permet de l'affirmer, parfois même le fera découvrir.

Le syndrome hématologique est caractérisé par les éléments suivants :

La numération globulaire : montre d'une façon à peu près constante une diminution des hématies entre 3 et 4.000.000, pouvant descendre autour de 1.000.000 dans les crises hémolytiques.

Le nombre des hématies est très variable en rapport avec l'évolution de la maladie, les fatigues; il diminue dans les états graves, augmente avec l'amélioration, mais la destruction est bien plus rapide que la réparation.

BRULÉ signale des diminutions de 500.000 hématies en deux ou trois jours; dans les ictères congénitaux, il semble que l'anémie soit moins forte et plus stable. On retrouve, en dehors des crises, un nombre à peu près constant d'hématies. La réparation est très rapide, tandis que l'ictère acquis a une réparation lente, « jusqu'à ce qu'une nouvelle crise déglobulisante vienne en quelques heures faire perdre le bénéfice d'une lente réparation sanguine » (BRULÉ).

Mais ces distinctions n'ont rien d'absolu et ne peuvent pas permettre d'affirmer un diagnostic.

Par contre, on s'éloigne beaucoup des ictères hépatiques. Ceux-ci ont un nombre normal, ou même légèrement augmenté, d'hématies. Il faut cependant tenir compte des anémies qui peuvent compliquer l'ictère chronique par lithiase, cirrhose et surtout néoplasme.

La valeur globulaire : toujours proche de l'unité, jamais inférieure.

La série blanche est peu touchée, sauf en dehors des crises d'hémolyse. Nous retrouvons chez l'un de nos malades 31.600 leucocytes dans une crise grave, alors que les examens en période de calme donnent constamment un chiffre voisin de 6.000.

La réaction médullaire : à l'anémie, se manifeste par une forte production de normoblastes, 56 et 57 p. 100 dans nos observations. Cette augmentation se retrouve même en dehors des crises et caractérise bien la maladie hémolytique. On la voit aussi en dehors de toute anémie.

M. Robert DEBRÉ a retrouvé chez la mère de deux jumeaux atteints de maladie hémolytique une légère splénomégalie et une réaction normoblastique à 31,5 p. 100 en dehors de tout autre symptôme.

Ces signes montrent que, dans l'ictère hémolytique, contrairement aux anémies aplastiques, il y a régénération des globules par hyperactivité médullaire.

BRULÉ explique pourquoi l'anémie est moins intense dans les ictères congénitaux que dans les ictères acquis. En effet, dans le premier cas, l'organisme s'est modifié pour répondre à une hémolyse congénitale, tandis que dans le deuxième cas, l'organisme qui, jusqu'à la maladie, ne répondait qu'à des besoins normaux se trouve tout à coup en face d'une destruction massive qu'il n'est pas apte à réparer aussitôt.

Ceci expliquerait la gravité de certaines maladies hémolytiques aiguës dont des exemples ont été rapportés par Noël FIESSINGER et TROISIER. Mais nous avons observé également, dans l'ictère congénital, des crises aiguës d'une très grande gravité et d'une durée de quelques semaines.

La résistance globulaire : stigmate primordial de la maladie; mise en évidence par CHAUFFARD, RIBIERRE et VAQUEZ, la diminution de la résistance est constante dans les ictères hémolytiques, et surtout la longueur de la courbe d'hémolyse est nettement augmentée.

Il n'y a pas de rapport entre l'intensité de l'anémie ou de l'ictère et la fragilité.

Dans l'une de nos observations, la fragilité s'est montrée moindre en crise d'hémolyse qu'en période d'amélioration, ou même après splénectomie.

L'auto-agglutination des hématies est signalée par BRULÉ, dans sa thèse, comme phénomène spécifique des ictères acquis. Nous l'avons recherchée chez nos malades; la réaction s'est révélée négative.

Le chimisme sanguin montre d'une façon habituelle une élévation importante de la bilirubine et une diminution nette du cholestérol.

LE GLOBULE ROUGE

L'hématie de la maladie hémolytique emprunte les caractères généraux de l'anémie et les caractères particuliers de l'ictère hémolytique.

C'est ainsi qu'on note toujours d'une façon plus ou moins intense une polychromatophilie, une anisocytose et une poïkilocytose.

Des hématies granuleuses, visibles par coloration vitale, sont en nombre très variable. Ces granulations sont différentes de celles des érythrocytes des maladies pernicieuses; ces dernières sont visibles seulement par coloration après fixation.

Le caractère important de ces hématies granuleuses ou réticulocytes de Noël FIESSINGER est leur nombre élevé dans la maladie hémolytique : 8 à 20 p. 100.

Les caractères particuliers de la maladie sont :

1° *La microcytose*, ou plus exactement la diminution du diamètre apparent des hématies. C'est un caractère très souvent signalé que nous n'avons pas retrouvé nettement dans nos deux observations. Ce fait a déjà été remarqué dans des ictères hémolytiques familiaux typiques.

On sait que le diamètre moyen du globule rouge est de $7\ \mu$ à $7\ \mu\ 5$, mais on peut voir des hématies de 6 ou $8\ \mu$. Toutefois, 75 p. 100 des hématies ont un diamètre moyen normal. On rencontre souvent, dans la maladie hémolytique, des hématies au-dessous de $6\ \mu$ et même de $5\ \mu$ en nombre plus ou moins variable, qui attirent rapidement l'attention.

On a remarqué qu'avec une certaine habitude et en se servant d'un procédé toujours identique, il était possible parfois de mettre en évidence un diamètre moyen légèrement diminué. Par exemple, on mesure 100 hématies, on fait la moyenne pour une hématie; on peut trouver ainsi des diamètres moyens un peu inférieurs à $7\ \mu$ - $7\ \mu\ 5$ et qui permettent d'affirmer une microcytose.

Mais pour que cette réponse ait une valeur, il faut avoir une bonne technique et connaître quels sont les résultats donnés pour des hématies normales. Nous avons pensé que la méthode de préparation du sang en vue de l'examen, fixation-coloration, pouvait amener une certaine rétraction des hématies, légère, il est vrai, mais qui a été signalée. Les chiffres moyens donnés après coloration sont de $7\ \mu$ à $7\ \mu\ 5$, alors que par l'examen direct on peut trouver $7\ \mu\ 5$ à $8\ \mu$.

Nous avons procédé avec du sang recueilli sur milieu de Marcato, mis dans une cellule de Malassez et placé sous un microscope à oculaire muni d'un micromètre préalablement étalonné avec le micromètre objectif. On peut ainsi mesurer à l'état frais les globules, mais ils apparaissent assez petits. En plaçant la cellule sous immersion, on a des globules plus gros et la mesure est grandement facilitée. Opérant ainsi, nous avons pu mettre en évidence pour notre second malade un diamètre moyen de $6\ \mu\ 5$ lors d'un examen pratiqué en mars 1944; le précédent avait donné, en février 1944, $7\ \mu\ 2$.

2° *La sphérocytose*, surtout étudiée par les auteurs allemands (ADLER et NÆGELI), est un caractère spécial de la maladie hémolytique. Ces auteurs ont mesuré le volume des hématies et, contrairement à ce qu'on pouvait attendre, ils n'ont pas trouvé un volume diminué. En assimilant donc l'hématie à un cylindre, si le volume reste normal et que le diamètre diminue, il s'ensuit que la hauteur du cylindre, c'est-à-dire l'épaisseur du globule rouge, augmente. Cette méthode demande la mesure précise, d'une part, du volume des globules, d'autre part,

du diamètre; les difficultés et les causes d'erreur attachées à chacune de ces opérations s'ajoutent pour la détermination de l'épaisseur. C'est pourquoi la mesure de la sphérocytose n'est pas entrée dans la pratique courante des moyens employés pour le diagnostic de la maladie.

M. G.-H. LAVERGNE a bien voulu, par une méthode personnelle, rechercher l'épaisseur des hématies de nos deux malades.

Pour Marcel J..., il a trouvé $1\ \mu\ 80$, et pour Daniel L..., $2\ \mu\ 28$. Pour ce dernier, la mensuration du diamètre donnait le même jour $7\ \mu\ 2$.

Cette méthode de laboratoire, qui doit faire l'objet d'une publication prochaine, permet la mesure directe de l'épaisseur de l'hématie avec une précision dépassant l'ordre du $1/10$ de μ . Elle donne pour les globules normaux une épaisseur moyenne de $1\ \mu\ 90$, les dimensions de $1\ \mu\ 80$ et $2\ \mu$ représentent les limites des dimensions normales.

Ce procédé a donné, pour les ictères hémolytiques examinés par M. LAVERGNE, une dimension toujours supérieure à $2\ \mu$.

L'épaisseur de $2\ \mu\ 28$, présentée par notre malade, offre d'autant plus d'intérêt que la mensuration du diamètre des hématies pratiquée avec le même échantillon de sang donnait $7\ \mu\ 2$, donc un indice de sphérocytose (c'est-à-dire le rapport épaisseur/diamètre) nettement augmenté alors que le diamètre seul, n'étant que très légèrement diminué, ne permettait pas de conclusion.

Il pourrait donc y avoir sphérocytose sans microcytose, et ceci confirme l'opinion déjà émise qu'il n'y a pas de diminution du volume de l'hématie dans la maladie hémolytique.

Cet examen a été pratiqué chez les parents de nos malades et a donné des épaisseurs globulaires de $2\ \mu$.

ÉVOLUTION

L'ictère hémolytique congénital est une maladie chronique présentant des poussées aiguës et de durée très variable non seulement avec les sujets mais pour un même sujet d'une fois à l'autre.

L'état chronique peut fort bien passer inaperçu : teint ictérique léger, anémie peu nette, splénomégalie peu évidente. Le malade, il est vrai, se fatigue vite, mais il peut conserver une certaine activité. C'est ce qui fait dire aux anciens auteurs qu'il s'agissait plus d'ictériques que de malades; opinion un peu optimiste, semble-t-il, car il y a la crise déglobulisante qui peut emporter le malade.

La répétition de ces crises amène chez l'enfant un mauvais développement général et gêne la puberté. Chez l'adulte, la maladie se complique en général d'accidents vésiculaires lithiasiques.

La maladie hémolytique, si elle n'empêche pas toujours d'atteindre un âge avancé, n'en reste pas moins une pénible infirmité pour le sujet.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic des ictères hémolytiques n'est pas toujours facile en raison des formes cliniques variées de la maladie et des formes monosymptomatiques, sans compter les accidents vésiculaires, les crises abdominales douloureuses, les signes d'auscultation cardiaque qui peuvent en imposer pour une lithiase vésiculaire primitive, une appendicite ou une endocardite, etc.

Nous avons vu chez l'un de nos malades l'affection se révéler comme un ictère catarrhal, les urines contenant des sels et des pigments biliaires, puis présenter le tableau de l'ictère grave avec ecchymoses multiples et état général alarmant; nous avons vu également un début méningé simulant une spirochétose ictéro-hémorragique au début; l'un de nos malades a subi une appendicectomie.

Il importe donc de reconnaître le syndrome hémolytique dont les trois signes habituels sont :

anémie,
splénomégalie,
ictère.

L'ICTÈRE

En général, la différence avec l'ictère hépatique est nette.

— *L'ictère infectieux* est accompagné des signes classiques d'intoxication biliaire : bradycardie, prurit avec présence de sels et pigments biliaires dans les urines. La résistance globulaire est, en général, augmentée.

— *Les ictères toxiques* se reconnaissent par l'anamnèse.

— *La spirochétose ictéro-hémorragique* se révélera rapidement au laboratoire.

— *Les ictères par rétention* ont des selles décolorées, des pigments et des sels biliaires dans les urines, mais, il ne faut pas oublier la lithiase secondaire à l'ictère hémolytique; là encore les examens de laboratoire trancheront la question.

— Chez le nourrisson, on éliminera l'ictère physiologique, l'ictère syphilitique, l'ictère par malformation des voies biliaires.

L'ANÉMIE AVEC SPLÉNOMÉGALIE

Ici les maladies qui peuvent être discutées offrent un tableau confus :

— L'anémie pernicieuse splénomégale, type Strumpell, s'accompagne d'ictère et de signes hématologiques de la série hémolytique.

— Les anémies hémolytiques, type Lederer et Brill, à caractère aigu et grave, dont l'hématologie montre une anémie intense, une réaction médullaire à normoblastes et une fragilité globulaire.

Ces syndromes sont bien difficiles à différencier de l'ictère hémolytique et n'en sont sans doute que des formes aiguës ou des crises déglobulinisantes :

— Les anémies ictérigènes simples de Carrié n'ont pas de signes hémolytiques, mais présentent des crises; on y retrouve une hémosidérinémie.

— L'anémie hémolytique de Herrick à cellules falciformes, avec ictère, mais sans fragilité globulaire.

— La splénomégalie hémolytique de Micheli avec ovalocytose, mais résistance globulaire augmentée.

Ces formes sont cliniquement identiques à l'ictère hémolytique, mais les recherches hématologiques et notamment la résistance globulaire permettent de trancher le diagnostic.

Plus nettement différentes sont :

— Chez l'adulte ou le grand enfant, la maladie de Banti, la leucémie myéloïde, la granulomatose maligne dans sa forme splénique, le paludisme, le kala-azar, la leucose aleucémique.

— Chez le nourrisson, l'anémie de Von Jack-Luzet, pseudo-leucémie à poly- et mononucléose sans réticulocytose, le kala-azar ou la maladie de Gaucher sans signes sanguins.

— Chez le nouveau-né, la syphilis congénitale.

Les examens sérologiques et hématologiques permettent de les distinguer facilement de la maladie hémolytique.

Nous avons posé le diagnostic d'ictère hémolytique. Nous avons soigneusement recherché les antécédents familiaux, nous n'en avons trouvé aucun.

Peut-on poser le diagnostic d'ictère hémolytique acquis?

De très nombreuses discussions ont eu lieu depuis la thèse de BRULÉ en 1910 sur les ictères hémolytiques acquis. Pour BRULÉ, les ictères hémolytiques congénitaux ont une symptomatologie fixe et discrète : ictère pâle, anémie légère avec toutefois une splénomégalie importante, mais variant peu.

Les malades conservent leur tare toute leur vie et « peuvent mener une vie active, travailler à des métiers parfois pénibles et, selon l'expression de CHAUFFARD, ils sont plus des ictériques que des malades ».

Actuellement, on ne pense pas que l'ictère congénital soit aussi fixe et aussi bénin. Il s'accompagne d'anémie parfois importante, de crises de déglobulisation souvent graves, quelquefois dramatiques, de fatigabilité très importante.

Au contraire, pour l'ictère acquis, la symptomatologie serait bien plus variable.

BRULÉ distingue l'ictère hémolytique acquis primitif, dont la principale différence avec l'ictère congénital est l'absence d'antécédents familiaux; or, nous avons déjà vu que de nombreux auteurs avaient retrouvé des signes d'ictère hémolytique plus ou moins discrets parmi les membres de la famille de malades considérés jusqu'alors comme des sujets atteints d'ictère acquis.

BRULÉ pense aussi que les changements brusques et importants de la maladie sont en faveur d'un ictère acquis, les crises de l'ictère congénital, moins graves et suivies d'une réparation sanguine très rapide.

Il ressort des notions actuellement acquises qu'on ne peut ni par l'examen clinique, qui ne fait intervenir que des nuances, ni par les examens de laboratoire, qui sont à peu près identiques dans tous les cas, poser le diagnostic différentiel d'un ictère congénital ou acquis.

De nombreux ictères qui apparaissent acquis ont montré, par des recherches plus poussées, qu'ils étaient en réalité congénitaux. Nous avons déjà insisté sur les formes frustes ou monosymptomatiques de la maladie. Souvent, il est arrivé aux pédiatres qui se sont particulièrement intéressés à cette maladie en recherchant les antécédents familiaux, de ne retrouver qu'un signe hématologique, soit érythroblastose médullaire, soit réticulocytose sanguine, soit fragilité globulaire, ou encore un signe clinique pouvant passer inaperçu : la splénomégalie. Le diagnostic a pu être fait seulement parce qu'il a été possible de pratiquer tous les examens sur les parents.

Mais, lorsque la maladie se révèle chez un adulte dont les parents sont morts, qui n'a pas d'enfants ou dont la famille est dispersée, on peut difficilement mettre le caractère familial en lumière.

A-t-on le droit, sur les seules preuves d'un interrogatoire qui ne révèle aucun antécédent pathologique, de parler d'ictère hémolytique acquis? Nous ne le pensons pas, car des formes de la maladie peuvent passer inaperçues.

Dans les observations que nous avons rapportées, le caractère familial n'a pu être mis en évidence malgré l'examen clinique complet des parents, les recherches de laboratoire de tous les signes hématologiques habituels de l'ictère hémolytique.

Devons-nous poser le diagnostic d'ictère acquis? Nous ne le pensons pas, car la maladie s'est révélée à un âge où se déclare habituellement l'ictère hémolytique congénital typique. Nos malades n'ont que 6 ans au moment où l'on pose le diagnostic. Ils n'ont aucun passé pathologique important, sauf à retenir, chez l'un, une légère insuffisance du développement, et, chez l'autre, à la naissance, un ictère net et prolongé s'accompagnant de coloration des conjonctives qui avait déjà frappé l'entourage à ce moment.

Il s'agit d'un ictère hémolytique primitif.

Comment expliquer l'absence de caractère familial? Nous nous heurtons alors à toutes les difficultés que trouvent les généticiens en pathologie humaine :

— La lenteur de la génération humaine : un médecin ne peut observer, au cours de sa vie, qu'un très petit nombre de générations.

— Le nombre réduit des membres de la famille humaine : dans nos deux observations, nous avons, d'une part, un enfant unique, l'autre n'a qu'une sœur. Or les lois de la génétique s'appuient sur les grands nombres.

— La dispersion des familles humaines qui souvent ne nous permet pas d'examiner les grands-parents, les oncles ou tantes, les collatéraux, etc.

— L'hérédité apparente n'est pas toujours l'hérédité réelle, la question de la paternité pouvant parfois se poser.

— Enfin, il est un facteur important de la génétique qu'on ne doit pas négliger : la mutation.

Cette altération d'un gène chromosomique qui va entraîner des modifications somatiques transmissibles existe : elle a été démontrée bien que sa cause nous échappe.

« Elle est d'autant plus fréquente que la maladie est plus grave », disent les généticiens, comme pour compenser l'insuffisance de reproduction des malades.

En effet, les porteurs des maladies héréditaires sont des individus tarés dont la mortalité à un âge jeune est généralement élevée; certains n'ont souvent pas de descendance; on devrait donc assister à une régression des maladies familiales, tout au moins celles à caractère dominant; or il n'en est rien. Il semble bien que leur nombre ne diminue pas. Dans l'hémophilie, par exemple, maladie familiale la mieux connue depuis longtemps, dont la mortalité avant l'âge adulte est énorme, il faudrait admettre, en considérant le nombre actuel des hémophiles, que celui-ci était très grand dans l'antiquité. Cette maladie, qui peut passer difficilement inaperçue, avait frappé les plus anciens médecins qui ne l'ont jamais rapportée comme particulièrement fréquente. Il faut donc admettre des mutations nombreuses.

Pourquoi, d'ailleurs, ce qui existe en génétique animale et végétale

n'existerait-il pas en génétique humaine? Les lois de MENDEL se vérifient pour tous.

D'ailleurs, BRULÉ ne dit-il pas lui-même : « Il faut cependant remarquer que les ictères acquis primitifs surviennent souvent chez les sujets d'aspect particulier : chez les femmes de petite taille gardant l'aspect infantile, présentant quelques légers stigmates de dégénérescence; il semble que l'ictère hémolytique acquis se développe plus facilement chez certains sujets que chez d'autres, et cela par suite d'une véritable *prédisposition congénitale* » (*Thèse de Paris*, 1910, p. 143).

En face d'une maladie se déclarant chez deux enfants de 6 ans, ayant un passé pathologique à peu près nul, sauf un ictère à la naissance chez l'un, on trouve un *ictère chronique* présentant les signes cliniques, les caractères hématologiques et l'évolution de la maladie hémolytique et dont la splénectomie amène la guérison. Mais guérison apparente puisque les principaux stigmates hématologiques, bien qu'atténués, restent. Il semble impossible d'admettre le caractère acquis de cet ictère.

CONCLUSIONS

Nous rapportons deux nouveaux cas d'ictère hémolytique pour les raisons suivantes :

1^o Ils font ressortir la diversité clinique de la maladie et la difficulté d'éviter certaines erreurs de diagnostic.

2^o On y retrouve les stigmates hématologiques, pathognomoniques, de la maladie.

La microsphérocytose, que nous n'avons pas toujours pu mettre en évidence chez nos deux malades, n'en garde pas moins une valeur considérable. Elle manque rarement et les recherches que nous avons pu pratiquer montrent que ce signe peut être assez discret pour passer inaperçu.

La sphérocytose, que les méthodes courantes de laboratoire permettent difficilement d'apprécier, peut être trouvée par des moyens particuliers même en l'absence de microcytose.

3^o Ces cas remettent en discussion l'origine congénitale de certains ictères hémolytiques considérés comme acquis.

Reprenant la classification de M. BRULÉ, nous écartons l'ensemble disparate des ictères hémolytiques secondaires. Quant à l'ictère acquis primitif, en dehors de rares formes aiguës bien particulières, il doit être considéré comme un ictère congénital non familial révélé plus ou moins tardivement.

Tel est le cas de nos deux malades.

Vu :

Le Président de Thèse,
R. DEBRÉ.

Vu :

Le Doyen de la Faculté,
A. BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
GILBERT GIDEL.

BIBLIOGRAPHIE

- BAUDRY C. — Contribution à l'étude de l'ictère hémolytique familial (*Thèse de Paris*, 1926, n° 405).
- BELL. — Ictère hémolytique et technique de splénectomie (*Surg., Gyn. and Obst. Chicago*, t. L, n° 3, mars 1930).
- BERNARD A. et DUMORTIER A. — Rapports des ictères hémolytiques avec les crises douloureuses hépato-biliaires (*Journal des Sc. Médic. Lille*, 10 août 1941).
- BERNSTEIN L. — L'ictère hémolytique familial chez l'enfant et son traitement par la splénectomie (*Thèse de Paris*, 1935).
- BRULÉ. — Les ictères hémolytiques acquis (*Thèse de Paris*, 1910).
- CHABROL E., KLOTZ B. et SALLET J. — Les frontières de l'ictère hémolytique avec grosse rate (*Bull. et Mém. de la Soc. des Hôp. de Paris*, 4 novembre 1935).
- CHALIER J. — Les ictères hémolytiques (*Thèse Lyon*, 1910); Les ictères hémolytiques (*Strasbourg Méd.*, n° 29, octobre 1937).
- CHAUFFARD. — Les ictères hémolytiques (*Sem. Méd.*, 28-49-52, 1908).
- CHAUFFARD et TROISIER. — Deux cas d'ictère hémolytique (*Soc. Méd.*, 30 octobre 1908).
- CHAUFFARD A. — Évolution hématologique d'un ictère hémolytique congénital guéri par la splénectomie (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 1925, 3^e série, XLIX).
- DEBRÉ R., LAMY et BAUDRY. — Sur une famille de sujets atteints d'ictère hémolytique congénital (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 1926, 3^e série, I).
- DEBRÉ R., LAMY M., SÉE G. et Mme SCHRAMECK St. — La maladie hémolytique familiale, étude de 25 cas personnels (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 25 mai 1936, 52); La maladie hémolytique familiale (*Ann. Méd. Chir.*, 2, 1, 8 janvier 1937); La maladie hémolytique (*Ann. Méd.*, n° 3, oct. 1936).
- DEBRÉ R., LAMY M., MOZER M., SÉE G. et KAPLAN S. — La maladie hémolytique chez deux jumeaux avec déformations crânio-faciales et linguales (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 32, nov. 1937).

- DEGRAND J. — L'ictère hémolytique congénital et son traitement par la splénectomie (Lille, 1930).
- DOBOS et EDERLY. — Un cas d'ictère hémolytique guéri par la splénectomie (*Zentralblatt für Chirurgie*, 31 octobre 1936. Analyse in *Journal de Chirurgie*, juillet 1937).
- FALK R. — Erfolge der Milzextirpation bei hämolytischen Ikterus und essentieller Thrombopenie (*Folia hæmat.*, 1939).
- FERRANNINI. — Ictère hémolytique (*Minerva Médical*, 1935).
- FIESSINGER N. et BRODIN P. — Les médications et les résultats de la splénectomie dans les ictères hémolytiques, la maladie de Banti et le purpura hémorragique chronique (*Congrès franç. de Méd.*, XIX^e Sess., Paris, 1927).
- FIESSINGER N. — Les ictères hémolytiques (*Science Méd. Prat.*, n° 3, février 1935); Les ictères hémolytiques (*Journal des Prat.*, n° 33, août 1938).
- FIESSINGER N. et ROUX M. — La goutte et l'uricémie des ictères hémolytiques familiaux (*Bull. de l'Acad. Méd.*, 24 juin 1941).
- FIESSINGER N. — *Syndromes et maladies*, 1942.
- FIESSINGER N., GAULTIER M. et ALBAHARY C. — Ictère hémolytique acquis au cours d'un éléphantiasis cyanique (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 2 avril 1942).
- FOWLER W. M. — Acquired hemolytic icterus (*Ann. Int. Méd.*, avril 1941).
- FUJIMOTO. — Recherches expérimentales sur la pathogénie de l'ictère hémolytique (*Presse Méd.*, n° 72, 7 septembre 1938).
- GÄNNSLÉN. — Der hämolytische Ikterus und die hämolytische Konstitution (*Klin. Woch.*, n° 20, 14 mai 1927).
- GENNES (de) L., SALLES P. et WILLOT. — Sur un cas d'ictère hémolytique acquis (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 10, 22 mars 1937).
- GENNES (de) L. et LAUDAT. — Résultats éloignés d'une splénectomie pour ictère hémolytique. Évolution de la lipidémie (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 28, 14 novembre 1932).
- GIFFERI H. Z. et WATKINS C. H. — Ovalocytosis with features of hemolytic icterus (*Tr. A. Am. Physicians*, n° 54, 1939).
- GRATEAU J. — Contribution à l'étude de la maladie hémolytique familiale (*Thèse de Paris*, 1942).
- GRÉGOIRE R. et ÉMILE-WEIL P. — La valeur de l'ictère dans les indications de la splénectomie (*Soc. franç. d'Hématologie*, 2 mars 1932).
- GRÉGOIRE R. — Ictère hémolytique (*Concours Méd.*, 10 mai 1936); Le traitement chirurgical de l'ictère hémolytique et ses résultats (*Presse Méd.*, n° 97, 1936); L'indication opératoire dans l'ictère hémolytique (*Paris Méd.*, n° 22, 28 mai 1938).

- HARTMANN. — La splénectomie dans les ictères hémolytiques spléno-mégaliques (*Acad. Méd.*, 1920).
- HOLLER. — Sur l'ictère hémolytique (*Wiener Klinische Wochenschrift*, 5 mars 1937).
- LÆDERICH L., THIERY J.-E. et MOTTE A. — Les ulcères de la jambe dans la maladie hémolytique familiale (*Revue de Méd.*, nos 1 et 2, janvier-février 1942).
- LAMY M. — La maladie hémolytique (*Sem. des Hôp. de Paris*, n° 10, mai 1939).
- LATREILLE DE LAVARDE. — Ablation de la rate au cours de l'ictère hémolytique acquis (*Thèse de Toulouse*, 1937).
- LE GAC P. — Lithiase biliaire dans l'ictère hémolytique (*Bull. et Mém. de la Soc. de Méd. de Paris*, n° 7, 1937).
- LEPEL. — Étude de la pathogénie de l'ictère hémolytique (*Deutsch Arch. für Klin. Mediz.*, 15 mai 1937-15 mars 1939).
- LIMPER M. — Hemolytic icterus, familial type (*Kentucky Med. March*, 1935).
- MAURIAC P. et JEANNENEY G. — Ictère hémolytique évoluant vers une splénopathie hémorragique (*Journal Méd. Bordeaux et Sud-Ouest*, 15 mars 1942, n° 5).
- NEUBURGER. — Contribution à l'étude de l'ictère hémolytique (*Med. Klin.*, t. XXII, 17 septembre 1926).
- NOBÉCOURT, MATHIEU R. et RICCI. — Un cas d'ictère hémolytique congénital chez un garçon de onze ans et demi (*Bull. Soc. Péd. Paris*, 1924, XXII).
- POPPE E. — Un cas d'ictère hémolytique avec ulcère de jambe traité par splénectomie (*Norsk Magasin for Laevdevi denskapen*, n° 6, juin 1934).
- SANTY P. — L'ictère hémolytique (*Splénectomie, J. de Chir.*, octobre 1932).
- SHARPE J. C. — Study of 22 cases of hemolytic jaundice and effect of splenectomy (*Nebraska J. M.*, 10 janvier 1939).
- TECON R.-M. — Les hyperbilirubinémies héréditaires : la cholémie familiale et l'ictère hémolytique (*Arch. des Mal. de l'App. digestif*, 28 juin 1938).
- TROISIER J. et CATAN R. — Ictère hémolytique avec leucoérythroblastose, splénectomie, guérison (*Soc. franç. d'Hématologie*, 2 mars 1932); Ictère hémolytique avec leucoérythroblastose, splénectomie, guérison datant de 6 ans (*Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 31, 28 novembre 1938).
- VAN ROY et VERSCHRÆGEN Th. — Étude d'une famille atteinte d'ictère hémolytique congénital (*Bruxelles Méd.*, n° 46, 12 septembre 1937).

VAQUEZ et AUBERTIN. — Sur l'anatomie pathologique de l'ictère hémolytique (*Arch. des Mal. du cœur*, novembre 1908).

VARELA, FUENTES et CANZANI. — La bilirubinémie dans les ictères hémolytiques : l'ictère additionné et la diazo-réaction jaune (*Soc. franç. d'Hématologie*, n° 8, 1939).

VON BOROS J. et LASZLO G. — Ueber die Pathogenese der familiären hämolytischen Anämie (*Ztschr. f. Klin. Med.*, 188, 1940).

WIDAL, ABRAMI et BRULÉ. — Les ictères hémolytiques acquis (*Cong. de Méd. Lyon*, 1911); Pluralité d'origine des ictères hémolytiques (*Bull. et Mém. Soc. des Hôp. de Paris*, 22 novembre 1907).

WIDAL, GENNES et LAUDAT. — Étude clinique et physiopathologique d'un ictère hémolytique traité par splénectomie (*Presse Méd.*, n° 32, 20 avril 1929).

